

New epothilone derivatives useful as cytostatics

Publication number: DE19542988
 Publication date: 1997-05-22
 Inventor: HOEFLE GERHARD PROF DR (DE); KIFFE MICHAEL DR (DE)
 Applicant: BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH (DE)
 Classification:
 - International: A01N43/22; A01N43/78; A01N43/00; C07D277/30; C07D417/06; C07D493/04; C07D493/08; C07D493/18; C07F7/10; A01N43/02; A01N43/72; A01N43/08; C07D277/00; C07D417/00; C07D493/00; C07F7/00; (IPC1-7): C07D493/08; A01N43/00; A61K31/425; C07D417/06; C07D493/18; C07D497/08; C07F7/07; C07F9/655; C07D303/00; C07D315/00; C07D493/08; C07D303/00; C07D315/00; C07D321/00; C07D493/18; C07D303/00; C07D315/00; C07D327/00; C07D497/08; C07D277/24; C07D303/12; C07D417/06; C07D277/24; C07D315/00; C07D417/06
 - European: A01N43/22; A01N43/78; A01N43/00; C07D277/30; C07D417/06; C07D493/04; C07D493/08; C07D493/18; C07F7/10; C07D417/06
 Application number: DE19951042988 19951117
 Priority number(s): DE19951042988 19951117

[Esp@ccnet > World > DE > DE19542988](#)

Abstract of DE19542988

Epothilone derivatives of formula (I)-(III) are new. R = H or 1-4C alkyl; (a) R' = Q; X, Y = halo, OH, 1-6C alkoxy, 1-8C alkoxy or benzoyloxy, A = H; B = OR1 and R* = R2; (b) R' = (i); X+Y = O; A = H, and R*+B = CO; C(5)O, Si(O)O, Si(R*)2O or C(R*)(R*)O; (c) R' = C(Z)Me or CH(OZ)Me; A = H; B = OR1; X+Y = O and R* = R2; (d) R' = (j); A+B = bond; and X+Y = O. Z = O, NOR4, N-NR4RS or N-NHCONR4RS; Z' = H, 1-18C alkyl, 1-18C acyl, benzyl, benzoyl or cinnamoyl; Q = a group of formula (j); and R1-R5 = H, 1-6C alkyl, 1-6C acyl benzoyl, 1-4C trialkylsilyl, or benzyl or phenyl (both optionally substituted by 1-6C alkoxy, 6C alkyl, OH and halo).

Data supplied from the [esp@ccnet](#) database - Worldwide



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift

DE 195 42 986 A 1

⑪ Int. Cl.⁴:
C07D 483/08
C07D 493/18
C07D 417/06
C07D 497/08
C07F 7/07
A 01 N 43/50
C07F 9/055
A 61 K 31/425

⑫ Aktenzeichen: 195 42 886 9
⑬ Anmeldetag: 17. 11. 95
⑭ Offenlegungstag: 22. 5. 97

DE 195 42 986 A 1

// (C07D 483/08,303:08,315:08) (C07D 483/18,303:00,315:00,321:00) (C07D 497/08,303:00,315:00,327:00)
(C07D 417/08,277:24,303:12) (C07D 417/08,277:24,319:00)

⑮ Anmelder:
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

⑯ Erfinder:
Höfle, Gerhard, Prof. Dr., 38124 Braunschweig, DE;
Kiffe, Michael, Dr., 38124 Braunschweig, DE

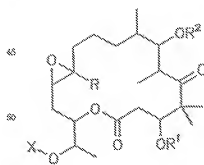
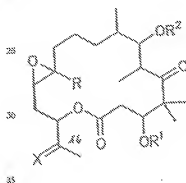
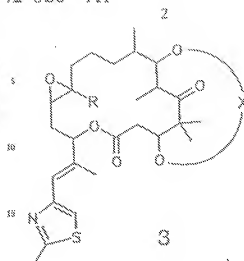
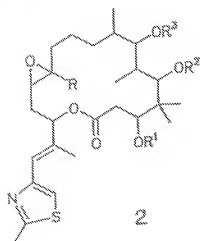
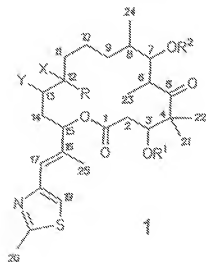
⑰ Vertreter:
Patenzurwäler Dr. Boesers, Baur, Dr. Meyer, 81541
München

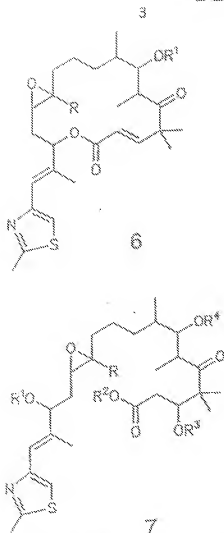
- ⑱ Epothilon-Derivate und deren Verwendung
⑲ Die vorliegende Erfindung betrifft Epothilonderivate und deren Verwendung.

DE 195 42 986 A 1

1
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung der Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 1 bis 7 sowie deren Verwendung zur Herstellung von therapeutischen Mitteln und Mitteln für den Pflanzenschutz.





In den vorstehenden Formeln 1 bis 7 bedeuten:

R = H, C₁- bis C₆-Alkyl;
 R¹, R², R³, R⁴ = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl,
 Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylmethyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis
 C₆-Alkoryl, C₁-Alkyl, Hydroxy- und Halogen-substitu-
 iertes Benzyl bzw. Phenyl;
 wobei auch zwei der Reste R¹ bis R⁴ zu der Gruppie-
 rung - (CH₂)_n - mit n = 1 bis 6 zusammenstrichen sein
 können und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl-
 bzw. Acylgruppen um gradkettige oder verzweigte Re-
 ste handeln.

In der Formel 1 sind X und Y entweder gleich oder
 verschieden und stehen jeweils für Halogen, OH,
 O - (C₁- bis C₆-Acyl, O - (C₁- bis C₆-Alkyl, O-Benzoyl.

In der Formel 3 steht X allgemein für -CO-,
 -CS-, -S(O)-, -C(=R)-, wobei R¹ und R² die
 Bedeutung haben wie oben angegeben, und -SiR₃, wo-
 bei R die Bedeutung hat wie oben angegeben.

In der Formel 4 bedeutet X Sauerstoff, NOR³,
 N-NR³ und N-NHCONR³, wobei die Reste R³
 bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben.

In der Formel 5 bedeutet X Wasserstoff, C₁- bis
 C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinn-
 moyl.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 1 sind
 ausgehend von Epithalon A und B sowie von deren 3-O-
 und/oder 7-O-geschützten Derivaten durch Öffnung des
 12,13-Epoxids zugänglich. Werden dazu Hydragenwas-

serstoffäuren in einem bevorzugt nicht wässrigen Lö-
 sungsmittel eingesetzt, wobei man die Halogenhydrine
 X = Hal, Y = OH und Y = OH, Y = Hal erhält.
 Protonensäuren wie z. B. Tokminisulfonsäure und Tri-
 fluoressigsäure führen in Gegenwart von Wasser zu
 12,13-Diolen, die anschließend nach Standardverfahren
 acyliert (z. B. mit Carbonsäureanhydriden und Pyridin
 oder Triäthylamin/DMAP) oder alkyliert (Alkylhalo-
 genide und Silberoxid) werden. Die 3- und 7-Hydroxy-
 gruppen können dann vorübergehend als Formidat (Ab-
 spaltung mit NH₄/MeOH) oder p-Methoxybenzylether
 (Abspaltung mit DDQ) geschützt werden.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 2 sind
 aus Epithalon A und B sowie deren 3-O- und/oder
 7-O-geschützten Derivaten durch Reduktion, z. B. mit
 NaBH₄ in Methanol erhältlich. Sind dabei 3-OH und/
 oder 7-OH reversibel geschützt, so können nach ACRYL-
 rung oder Alkylierung und Entfernen der Schutzgrup-
 pen 5-O-monoacetalsterische, 3,5- oder 5,7-O-diacetalis-
 tierte Derivate der allgemeinen Formel 2 erhalten wer-
 den.

Umsetzungen von Epithalon A und B mit bifunkti-
 onellen elektrophilen Reagenzien, wie (Thio)phosgen,
 (Thio)Carbonyldimkazol, Thionylchlorid oder Dialkyl-
 silyldichloriden bzw. -bisäthern ergeben Verbindun-
 gen der allgemeinen Formel 3. Als Hilfsbasen dienen
 dabei Pyridin, Triäthylamin, ggf. zusammen mit DMAP
 bzw. 2,6-Lutidin in einem nichtprotischen Lösungsmi-
 tel. Die 3,7-Acetale der allgemeinen Formel 3 entstehen
 durch Limacetalisierung z. B. von Dimethylacetalen in
 Gegenwart eines sauren Katalysators.

Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel 4 wer-
 den aus Epithalon A und B oder ihren 3-O- und/oder
 7-O-geschützten Derivaten durch Oxidation und re-
 duktive Aufarbeitung, z. B. mit Dimethylsulfid, erhalten.
 Die C-16-Ketone können anschließend nach dem Fie-
 mann gefälligen Standardverfahren in Oxime, Hydra-
 zone oder Semicarbazone umgewandelt werden. Sie
 werden weiterhin durch Wittig, Wittig-Hörner, Julia-
 oder Peterson-Olefinierung in C-16/C-17-Olefine über-
 führt.

Durch Reduktion der C-16-Ketogruppe, z. B. mit ei-
 nem Aluminium- oder Borhydrid, sind die 16-Hydroxy-
 derivate gemäß der allgemeinen Formel 5 erhältlich.
 Diese können, wenn 3-OH und 7-OH mit entsprechen-
 den Schutzgruppen versehen sind, selektiv acyliert oder
 alkyliert werden. Die Freisetzung der 3-OH- und 7-OH-
 Gruppen erfolgt z. B. bei O-Formyl durch NH₄/MeOH,
 bei O-p-Methoxybenzyl durch DDQ.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 werden
 aus Derivaten von Epithalon A und B erhalten, bei de-
 nen die 7-OH-Gruppe durch Acyl- oder Ethergruppen
 geschützt ist, in dem die 3-OH-Gruppe z. B. formyliert,
 wesyliert oder toxyliert und anschließend durch Be-
 handlung mit einer Base z. B. DBU sämütert wird. Die
 7-OH-Gruppe kann wie oben beschrieben freigesetzt
 werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel 7 werden aus
 Epithalon A und B oder deren 3-OH- und 7-OH-geschütz-
 ten Derivaten durch basische Hydrolyse erhalten,
 z. B. mit NaOH in MeOH. Die Carboxygruppe kann mit
 Diazalkanen nach Schutz der 16-OH-Gruppe durch
 Alkylierung in Ester angewandt werden.

Die Erfindung betrifft ferner Mittel für den Pflanzen-
 schutz in Landwirtschaft, Forstwirtschaft und/oder Gar-
 tenbau, bestehend aus einem oder mehreren der vorste-
 hend aufgeführten Epithalonderivate bzw. bestehend
 aus einem oder mehreren der vorstehend aufgeführten

Epithalonderivate neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

Schließlich betrifft die Erfindung therapeutische Mittel, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend aufgeführten Verbindungen oder einer oder mehreren der vorstehend aufgeführten Verbindungen neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n). Diese Mittel können insbesondere zytostatische Aktivitäten entwickeln und/oder Immun-suppression bewirken, so daß sie besonders bevorzugt als Zytostatika verwendbar sind.

Die Erfindung wird im folgenden durch die Beschreibung von einigen ausgewählten Ausführungsbeispielen näher erläutert und beschrieben.

Beispiele

Verbindung 1a

20 mg (0,041 mmol) Epithalon A werden in 1 ml Aceton gelöst, mit 90 µl (0,649 mmol) Triäthylammoniumacetat versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).
Ausbeute: 4 mg (19%) Isomer 1; 4 mg (18%) Isomer II

Isomer I:

Rf (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0,46
IR (Film): ν = 3440 (m, b. Sch.), 2948 (s, gch.), 1734 (vs), 1605 (s), 1456 (m), 1375 (w), 1258 (s, Sch.), 1190 (w, b. Sch.), 1071 (m, Sch.), 884 (w), 735 (w) cm^{-1} .
MS (20/70 ev): m/e (%) = 493 (43 [M-H₂O]⁺), 394 (47), 306 (32), 206 (30), 181 (40), 166 (72), 139 (100), 113 (19), 71 (19), 57 (24), 43 (24).
Hochauflösung: C₂₈H₄₈O₆N₅
ber.: 493,2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493,2478

Isomer II:

Rf (Dichlormethan/Aceton, 85 : 15): 0,22
IR (Film): ν = 3484 (s, b. Sch.), 2942 (vs, Sch.), 1727 (vs), 1570 (w), 1456 (m), 1380 (m), 1265 (s), 1190 (w), 1069 (m), 975 (w) cm^{-1} .
MS (20/70 ev): m/e (%) = 493 (21 [M-H₂O]⁺), 394 (72), 306 (45), 206 (37), 181 (63), 166 (59), 139 (100), 113 (21), 71 (23), 57 (33), 43 (28).
Hochauflösung: C₂₈H₄₈O₆N₅
ber.: 493,2498 für [M-H₂O]⁺
gef.: 493,2475

Verbindung 1b

35 mg (0,111 mmol) Epithalon A werden in 0,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,5 ml 1 N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 N Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reini-

gung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 90 : 10).
Ausbeute: 19 mg (32%)

5

Rf (Dichlormethan/Methanol, 90 : 10): 0,46.

IR (Film): ν = 3441 (s, br. Sch.), 2948 (s, Sch.), 1725 (vs, Sch.), 1462 (m), 1381 (w), 1265 (m), 1154 (w), 972 (m, br. Sch.) cm^{-1} .

10

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4,29), 248 (4,11) nm.
MS (20/70 ev): m/e (%) = 529 (13 [M⁺]), 494 (10), 342 (38), 306 (23), 194 (39), 164 (100), 140 (31), 113 (15), 57 (16).
Hochauflösung: C₂₈H₄₈O₆CIN₅
ber.: 529,2263 für [M⁺]
gef.: 529,2280

15

Verbindung 1c

20

25 mg (0,047 mmol) 12-Chlor-13-hydroxy-epithalon A (1b) werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 29 mg (0,235 mmol) Dimethylaminopyridin, 151 µl (1,081 mmol) Triethylamin und 20 µl (0,517 mmol) 98%iger Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis/Natriumchlorid abgekühlt. Nach Erreichen von -15°C werden dem Reaktionsgemisch 40 µl (0,423 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und 70 Minuten bei -15°C gerührt. Nach dem ein Dünnschichtchromatogramm keinen vollständigen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsgemisch weitere 6 mg (0,047 mmol) Di-methylaminopyridin, 7 µl (0,047 mmol) Triethylamin, 2 µl 98%ige Ameisensäure (0,047 mmol) und 4 µl (0,047 mmol) Essigsäureanhydrid zugesetzt und 60 Minuten gerührt.

25

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt, mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

30

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10).
Ausbeute: 10: 5 mg (18%)

35

Verbindung 1c

40

Rf (Dichlormethan/Aceton, 90 : 10): 0,67.
IR (Film): ν = 3407 (w, b. Sch.), 2940 (s, b. Sch.), 1725 (vs), 1458 (m, b. Sch.), 1379 (m), 1265 (s), 1253 (s), 1175 (vs), 972 (m, b. Sch.), 737 (s) cm^{-1} .
MS (20/70 ev): m/e (%) = 513 (9 [M⁺]), 567 (83), 472 (63), 382 (23), 352 (21), 164 (100), 151 (33), 96 (31), 59 (17), 44 (26).

45

Hochauflösung: C₂₈H₄₆O₆N₅Cl
ber.: 513,2112 für [M⁺]
gef.: 513,2131

50

Verbindung 1d

55

10 mg (0,020 mmol) Epithalon 3 werden in 0,5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,5 ml 1 N Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wäßrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reini-

60

gung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).

Ausbeute: 1 mg (9%).

RI (Dichlormethan/Aceton 85 : 15): 0.38.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 543 (3 [M⁺]), 507 (14), 320 (19), 234 (9), 194 (17), 182 (23), 164 (100), 140 (22), 115 (14), 71 (15).

Hochauflösung: C₂₄H₂₈O₅NSCl

ber.: 543.2421 für [M⁺]

gef.: 543.2416

Verbindung 2a

190 mg (0.203 mmol) Epoxidol A werden in 4 ml Tetrahydrofuran/1 M Phosphatpuffer pH 7 (1 : 1) gelöst und solange mit Natrium-borhydrid (130 mg, 3.965 mmol) versetzt bis das Edukt laut Dünnschichtchromatogramm vollständig abreagiert ist. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 verdünnt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Kieselchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 95 : 5 — grad — nach Dichlormethan/Aceton, 85 : 15).

Ausbeute: (20%).

RI (Dichlormethan/Aceton 75 : 25): 0.27.

IR (Film): ν = 3413 (s, b, Sch), 2965 (vs, Sch), 1734 (vs), 1458 (m, b, Sch), 1383 (m, Sch), 1264 (s, b, Sch), 1184 (m, b, Sch), 1059 (s, Sch), 966 (s), 885 (w), 737 (m) cm⁻¹.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 435 (6 [M⁺]), 477 (8), 452 (12), 394 (9), 364 (16), 306 (49), 194 (19), 178 (35), 164 (100), 140 (40), 87 (21), 55 (27).

Hochauflösung: C₂₆H₃₄O₅NS

ber.: 435.2655 für [M⁺]

gef.: 435.2623

Verbindung 3a—d (a—d sind Stereoisomere)

106 mg (0.203 mmol) Epoxidol werden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 50 μ l (0.686 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes und Trennung der vier Stereoisomeren 3a—d erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Verbindung 3a

Ausbeute: 4 mg (12%).

RI (Toluol/Methanol 90 : 10): 0.53.

IR (Film): ν = 2961 (s, b, Sch), 1742 (vs), 1701 (vs), 1465 (s, Sch), 1389 (m, Sch), 1299 (s, Sch), 1210 (vs, Sch), 1011 (s, Sch), 937 (s, b, Sch), 808 (m, Sch), 788 (s, Sch) cm⁻¹.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4.30), 248 (4.35) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (40 [M⁺ + 1], 457 (22), 362 (16), 316 (27), 222 (50), 178 (30), 164 (100), 151 (43), 96 (38), 69 (29), 55 (28), 43 (20).

Hochauflösung: C₂₄H₂₈O₅NS₂

ber.: 539.2011 für [M⁺]

Verbindung 3b

Ausbeute: 14 mg (13%).

RI (Toluol/Methanol 90 : 10): 0.44.

IR (Film): ν = 2963 (s, br, Sch), 1740 (vs), 1703 (s), 1510 (w), 1464 (m, br, Sch), 1389 (m, Sch), 1240 (s, br, Sch), 1142 (s), 1076 (w), 1037 (w), 1002 (m), 949 (s, br, Sch), 806 (m, Sch), 775 (s), 737 (m) cm⁻¹.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 211 (4.16), 250 (4.08) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (27 [M⁺]), 475 (17), 322 (41), 306 (67), 222 (16), 206 (17), 194 (19), 178 (32), 164 (100), 151 (33), 125 (18), 119 (15), 96 (39), 81 (23), 64 (38), 57 (42), 41 (19).

Hochauflösung: C₂₄H₂₈O₅NS₂

ber.: 539.2011 für [M⁺]

gef.: 539.1998

Verbindung 3c

Ausbeute: 4 mg (4%).

RI (Toluol/Methanol 90 : 10): 0.33.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (51 [M⁺]), 322 (22), 306 (53), 222 (36), 178 (31), 164 (100), 151 (41), 96 (25), 81 (20), 69 (26), 55 (23), 41 (22).

Hochauflösung: C₂₄H₂₈O₅NS₂

ber.: 539.2011 für [M⁺]

gef.: 539.2001

Verbindung 3d

Ausbeute: 1 mg (1%).

RI (Toluol/Methanol 90 : 10): 0.33.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 539 (89 [M⁺]), 322 (35), 306 (31), 222 (41), 178 (31), 164 (100), 151 (46), 96 (31), 81 (28), 69 (34), 55 (23), 41 (35).

Hochauflösung: C₂₄H₂₈O₅NS₂

ber.: 539.2011 für [M⁺]

gef.: 539.1997

Verbindung 4a

10 mg (0.020 mmol) Epoxidol A werden in 2 ml Dichlormethan gelöst, auf —70°C abgekühlt und anschließend 5 Minuten mit Ozon bis zur schwachen Blaufärbung behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird anschließend mit 0.5 ml Dimethylsulfoxid versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und schließlich durch präparative Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton/Methanol, 85 : 10 : 5) gereinigt.

Ausbeute: 5 mg (64%).

RI (Dichlormethan/Aceton/Methanol 85 : 10 : 5): 0.61.

IR (Film): ν = 3468 (s, br, Sch), 2947 (s, br, Sch), 1734 (vs, Sch), 1456 (w), 1389 (w), 1267 (w), 1157 (w), 1060 (w), 982 (w) cm⁻¹.

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (3.53) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 598 (2 [M⁺]), 380 (4), 267 (14).

249 (17), 211 (20), 133 (26), 171 (34), 139 (34), 111 (40), 96 (100), 71 (48), 43 (56).
 Hochoauflösung: $C_2H_5O_2$
 ber.: 398,2305 für $[M^+]$
 gef.: 398,2295

Verbindung 6a

10 mg (0,018 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A werden in 1 ml Di-chlormethan gelöst, mit 27 μ l (0,180 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) versetzt und 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer pH 4,5 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumsulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Nach Beseitigung des Lösungsmittels wird das resultierende Rohprodukt in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 μ l einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH_3 /ml Methanol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 4 mg (27%).

IR (Dichlormethan/Aceton 85 : 15): 0,66.

IR (Film): ν = 3445 (w, br, Sch), 2950 (vs, br, Sch), 1717 (vs, Sch), 1644 (w), 1466 (m, Sch), 1370 (m, Sch), 1267 (s, br, Sch), 1179 (s, Sch), 964 (s, Sch), 860 (w), 733 (m) cm^{-1} .
 UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4,16) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 475 (28 [M^+]), 360 (21), 322 (37), 318 (40), 304 (96), 178 (31), 166 (100), 151 (29), 140 (19), 96 (23), 81 (20), 57 (65).

Hochoauflösung: $C_{24}H_{32}O_6N_2S$
 ber.: 475,2392 für $[M^+]$
 gef.: 475,2384

Verbindung 6b

50 mg (0,091 mmol) 3,7-Di-O-formyl-epothilon A (werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 2 ml (0,613 mol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) versetzt und 12 Stunden bei 90°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer pH 4,5 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumsulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Die Reinigung des aus zwei Verbindungen bestehenden Rohproduktes erfolgt mittels präparativer Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton, 90 : 10).

Ausbeute: 7 mg (15%).

Substanzcode

IR (Dichlormethan/Aceton 90 : 10): 0,62.

IR (Film): ν = 2951 (m, br, Sch), 1723 (vs), 1644 (w, br, Sch), 1468 (w), 1377 (w), 1371 (m, br, Sch), 1179 (s), 967 (m, br, Sch), 735 (w, br, Sch) cm^{-1} .

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4,44) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 503 (98 [M^+]), 408 (58), 390 (52), 334 (25), 316 (34), 220 (21), 208 (27), 194 (20), 181 (23).

164 (100), 151 (34), 136 (28), 113 (20), 96 (82), 81 (33), 67 (24), 55 (26), 43 (22).
 Hochoauflösung: $C_{26}H_{34}O_6N_2S$
 ber.: 503,2341 für $[M^+]$
 gef.: 503,2303

Verbindung 6c

5 mg (0,009 mmol) 3,7-Di-O-acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 150 μ l einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH_3 /ml Methanol) versetzt und über Nacht bei 50°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

Ausbeute: 3 mg (57%).

IR (Dichlormethan/Aceton 90 : 10): 0,55.

IR (Film): ν = 2934 (s, b, Sch), 1719 (vs, b, Sch), 1641 (m), 1460 (m, Sch), 1372 (s, Sch), 1237 (vs, b, Sch), 1179 (s, Sch), 1020 (s), 963 (s, Sch), 737 (vs) cm^{-1} .

UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4,33) nm.

MS (20/70 ev): m/e (%) = 517 (57 [M^+ + H]), 422 (58), 318 (31), 194 (10), 181 (34), 166 (100), 151 (31), 96 (96), 81 (32), 69 (27), 55 (29), 43 (69).

Hochoauflösung: $C_{26}H_{34}O_6N_2S$
 ber.: 517,2498 für $[M^+]$
 gef.: 517,2492

Verbindung 7a

20 mg (0,041 mmol) Epothilon werden in 0,5 ml Methanol gelöst, mit 0,5 ml 1 N Natriumbase versetzt und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 M Phosphatpuffer pH 7 versetzt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumsulfat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol, 85 : 15).

Ausbeute: 11 mg (32%).

IR (Dichlormethan/Methanol 85 : 15): 0,92.

IR (Film): ν = 3438 (s, br, Sch), 2971 (vs, br, Sch), 1743 (vs), 1507 (m), 1460 (s, Sch), 1363 (m, Sch), 1254 (w), 1190 (w, br, Sch), 1011 (w, br, Sch), 866 (w, br), 729 (s) cm^{-1} .

MS (20/70 ev): m/e (%) = 423 (51 [M^+ + H]), 323 (4), 168 (89), 140 (100), 85 (31), 57 (67).

Hochoauflösung: $C_{23}H_{30}O_6N_2S$
 ber.: 423,2443 für $[M^+]$
 gef.: 423,2410

Verbindung 7b

5 mg (0,009 mmol) 7-O-Acetyl-epothilon werden in 1 ml Methanol gelöst, mit 200 μ l einer ammoniakalischen Methanollösung (2 mmol NH_3 /ml Methanol) versetzt und zwei Tage bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie (Laufmittel: Toluol/Methanol, 90 : 10).

IR (Dichlormethan/Aceton 90 : 10): 0,62.

Ausbeute: 3 mg (59%)

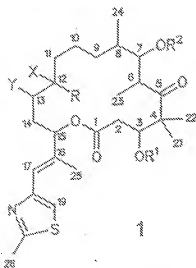
RI (Dichlormethan/Methanol 90 : 10): 0,63

IR (Film): $\nu = 3441$ (m, b, Sch), 2946 (s, Sch), 1732 (vs), 1606 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1246 (s, b, Sch), 1013 (m, b, Sch) cm^{-1} UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 211 (3,75), 247 (3,59) nm.MS (20/70 ev): m/e (%) = 567 (1 [M⁺]), 465 (4), 422 (7), 388 (5), 194 (5), 187 (7), 168 (65), 164 (17), 140 (100), 97 (10), 71 (22), 43 (27).Hochauflösung: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{NS}$ ber.: 567,2866 für [M⁺]

gef.: 567,2849

Patentansprüche

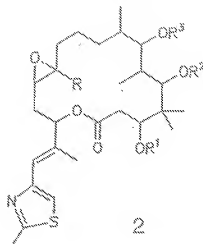
1. Epothilonderivat der Formel 1



wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl; R¹, R² = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Aryl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X und Y entweder gleich oder verschieden sind und jeweils für Halogen, OH, O—(C₁- bis C₆-Alkyl, O—(C₁- bis C₆-Alkyl, O—Benzoyl) stehen.

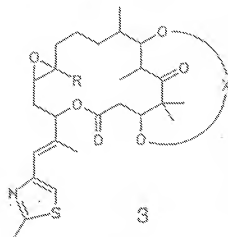
2. Epothilonderivat der Formel 2

12



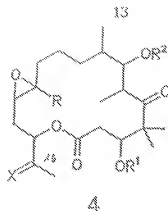
wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl; R¹, R², R³ = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Aryl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt.

3. Epothilonderivat der Formel 3



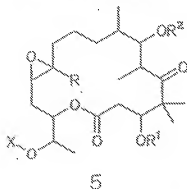
wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl; R¹, R² = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Aryl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy-, C₆-Alkyl-, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X allgemein für —C(O)—, —C(S)—, —Si(O)—, —CR⁴— und —SiR⁴— steht, wobei R, R¹ und R² die Bedeutung hat wie oben angegeben.

4. Epothilonderivat der Formel 4



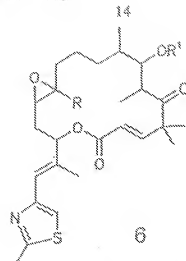
wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl, R¹, R² = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₆-Alkyl, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt, X Sauerstoff, NOR¹, N-NR², und N-NHCONR³ bedeutet, wobei die Reste R¹ bis R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

5. Epothilonderivat der Formel 5



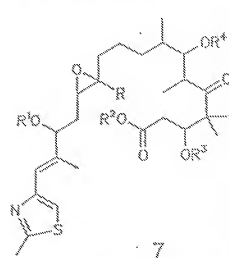
wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl, R¹, R² = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₆-Alkyl, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt, und X Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl, Benzyl, Benzoyl und Cinnamoyl bedeutet.

6. Epothilonderivat der Formel 6



wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl und R¹ = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₆-Alkyl, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl ist, und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt.

7. Epothilonderivat der Formel 7



wobei R = H, C₁- bis C₆-Alkyl und R¹, R² = H, C₁- bis C₆-Alkyl, C₁- bis C₆-Acyl-Benzoyl, C₁- bis C₆-Trialkylsilyl, Benzyl, Phenyl, C₁- bis C₆-Alkoxy, C₆-Alkyl, Hydroxy- und Halogensubstituiertes Benzyl bzw. Phenyl; und es sich bei den in den Resten enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen um geradkettige oder verzweigte Reste handelt.

8. Mittel für den Pflanzenschutz in der Landwirtschaft und Forstwirtschaft und/oder im Gartenbau, bestehend aus einem oder mehreren der Verbindungen gemäß einem der vorangehenden Ansprüche oder einer oder mehreren dieser Verbindungen, neben einem oder mehreren üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel(n).

9. Therapeutisches Mittel, insbesondere zum Einsatz als Cytostatikum, bestehend aus einer oder mehreren der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder einer oder mehreren

rer der Verbindungen nach einem oder mehreren
der Ansprüche 1 bis 7 neben einem oder mehreren
üblichen Träger(n) und/oder Verdünnungsmittel
(n).

3

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65